

Bewertung des Antikörpertiters im Krankheitsbild der chronischen Harnwegsinfektionen im Kindesalter

**(Eine Auswertung bei Kindern der "Pyelonephritis-Sprechstunde"
der Kinderklinik der Universität München)**

Hannelore Schwarz-Schulz

1972

BEWERTUNG DES ANTIKÖRPERTITERS IM KRANKHEITSBILD DER
CHRONISCHEN HARNWEGINFEKTIONEN IM KINDESALTER
(Eine Auswertung bei Kindern der "Pyelonephritis-Sprechstunde"
der Kinderklinik der Universität München)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

HANNELORE SCHWARZ-SCHULZ

aus

Duisburg-Hamborn

München 1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München:

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 12. 1972

Gliederung

I. Einleitung	Seite 2
II. Methodik	4
1. Uringewinnung	4
2. Urinuntersuchung	5
3. Blutuntersuchung auf Antikörper	6
4. Statistik	8
III. Krankengut	12
IV. Ergebnisse	16
1. Zusammengefaßte Antikörpertiter- -Verläufe	16
2. Antikörpertiter-Verläufe nach Keimen differenziert	24
3. Antikörpertiter-Verläufe bei Misch- infektionen	26
4. Antikörper-Reaktion bei zellulärem Antikörper-Mangel-Syndrom	33
V. Diskussion	34
VI. Zusammenfassung	37
VII. Literatur	39

I. Einleitung

Der Begriff 'Harnwegsinfektion' beinhaltet alle bakteriell bedingten Infektionen im Bereich der oberen und unteren Harnwege, sie ist im Kindesalter praktisch der Pyelonephritis gleichzusetzen (23). 10 - 30 % aller Harnwegsinfektionen werden chronisch (9). Sie sind trotz zahlreicher und umfangreicher Untersuchungen pathogenetisch noch nicht einwandfrei geklärt, und trotz ausgezeichneter symptomatischer Therapieerfolge oft nicht beherrschbar, daher in ihrer Prognose zweifelhaft.

3 - 6 % aller Sektionen bei Kindern weisen eine Pyelonephritis auf, d. h. 70 % werden intra vitam nicht erkannt (9).

Die eindeutig objektivierbaren und immer zur Verfügung stehenden Parameter sind die Leukozytenzahl im Urin und als sicherster Hinweis die Keimzahl in der bakteriologischen Kultur; sie werden in Beziehung zum Auftreten von Antikörpern gebracht.

In dieser Arbeit soll dargelegt werden, welche Aussagekraft der Antikörpertiter, der mit Hilfe der indirekten Hämagglutination bestimmt wird, besitzt.

Was bedeutet eine Antikörpertiter-Einzelbestimmung und was sagt ein Antikörpertiter-Verlauf über mehrere Monate bis zu 2 - 3 Jahren aus? Ist aus dem Antikörpertiter-Verlauf die Schwere der Erkrankung, die therapeutische Beeinflussbarkeit und die Heilungstendenz zu erkennen?

Weiterhin soll gezeigt werden, wie sich die Erregerspecies, der Erregerwechsel und die Doppelinfektion auf den Antikörpertiter auswirken.

Schließlich soll zum Vergleich auch das Verhalten des Antikörpertiters bei anderen Infektionen, z. B. bei einer Sino-Bronchitis, dem Verhalten bei der chronischen Pyelonephritis gegenübergestellt werden.

II.1 Methodik

1.1 Uringewinnung

Folgende drei Arten der Uringewinnung werden in der hiesigen Klinik, Hauner'sche Kinderklinik München, angewendet: Gewinnung des Mittelstrahlurins, wenn unumgänglich Uringewinnung mittels eines Katheters und die suprapubische Blasenpunktion.

1.1.1 Mittelstrahlurin

Die gebräuchlichste Art der Uringewinnung ist die, den Urin im Mittelstrahl zu gewinnen, d. h. nach vorheriger gründlicher Säuberung des äußeren Genitales wird die erste Urinportion verworfen, die folgende in einem sterilen Gefäß aufgefangen, die letzte Urinmenge wird ebenfalls verworfen. Diese Methode ist relativ einfach und bei Monoinfektionen als brauchbar anzusehen.

1.1.2 Katheterurin

Die Ergebnisse des Katheterurins sind zwar sehr genau, die Methode ist jedoch wegen der Keimeinschleppungsgefahr zu risikoreich und wird deshalb nur in ganz bestimmten Fällen angewendet, z. B. wenn ein Mictionscystourethrogramm angefertigt wird, also schon ein Katheter liegt.

1.1.3 Suprapubische Blasenpunktion

Die suprapubische Blasenpunktion wird in unserer Klinik ziemlich häufig durchgeführt, immer dann, wenn Unklarheiten bestehen, ob eine Verunreinigung oder eine echte Mischinfektion vorliegt. Wie schon von Mantel (17) beschrieben, empfinden die Kinder

keinen Schmerz bei der Durchführung der suprapubischen Blasenpunktion. Komplikationen kommen äußerst selten vor, zuweilen besteht für eine kurze Zeit eine geringfügige Hämaturie.

1.2 Urinuntersuchung

1.2.1 Mikroskopische Untersuchung

Frisch gewonnener Urin wird in der Fuchs-Rosenthal-Kammer unter dem Lichtmikroskop auf Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien und andere Harnbestandteile untersucht. Die folgende Tabelle (Tab. 1) gibt die Beurteilung der Befunde wieder.

Leukozytenzählung im Urin

normal:	weniger als 20
verdächtig:	20 - 50
pathologisch:	mehr als 50

Erythrozytenzählung im Urin

normal:	weniger als 5
verdächtig:	6 - 10
pathologisch:	mehr als 10

Tab. 1

Über Bakterien kann nur ausgesagt werden, ob sie vorhanden oder nicht vorhanden sind und es sich um Kokken oder Stäbchen handelt.

1.2.2 Bakteriologische Untersuchung

Die Patienten unserer Klinik führen zuhause den Nitur-Test durch. Fällt dieser grobe Keimnachweis positiv aus, werden sie gebeten in die Pyelonephritisprechstunde zu kommen, um Mittelstrahlurin zur Keimzahlbestimmung zu gewinnen. Die Beurteilung ist folgendermaßen (Tab. 2)

Keimzählung

- $> 10^5$ Keime/ml - signifikante Bakteriurie
- $> 10^4$ Keime/ml - Verdacht auf chronische Pyelonephritis
- $> 10^3$ Keime/ml - chronische Pyelonephritis möglich
- $< 10^3$ Keime/ml - normal

Tab. 2

Da Monokulturen über 10^3 eindeutig sind, wurden in unserer Auswertung zweimalige Monoinfektionen mit $> 10^4$ Keimen/ml als signifikante Bakteriurien angesehen. Mischinfektionen weisen oft auf Verunreinigungen hin, können jedoch auch pathologisch sein. Dann liegt meistens eine hartnäckige chronische, therapeutisch schwer beeinflussbare Infektion vor.

1.3 Blutuntersuchung auf Antikörper

In unserer Klinik wird zur Antikörpertiter-Bestimmung die indirekte Hämagglutination nach Neter (19) modifiziert von Bader (7) angewendet.

Die Modifikation liegt darin, daß auch die optimale Antigenkonzentration bestimmt wird. Es wird vor der Antikörperbestimmung eine Blocktitration durchgeführt, die zur Festsetzung dieser Antigenmenge dient.

Ein Beispiel der Blocktitration zeigt Abbildung 1.

Indirekte Hämagglutination besagt, daß das an Erythrozyten angelagerte Antigen der Bakterien mit den Antikörpern agglutiniert, im Gegensatz zur direkten Agglutination, bei der die Bakterien selbst mit den Antikörpern reagieren.

Bei der indirekten Hämagglutination sind 4 Arbeitsgänge zu erkennen:

1. Die Antigenbereitung mit anschließender Aus-
testung:

Blutagar-Nährböden werden mit dem keimhaltigen Patientenurin beimpft und 24 Stunden bebrütet.

Anschließend wird das Antigen mit NaCl-Lösung abgeschwemmt, 1 Stunde bei 120° C autoklaviert und 1 Stunde bei 3000 U/min zentrifugiert. Den Überstand bildet das O-Antigen.

Das O-Antigen wird in einer Antigen-Verdünnungsreihe ausgetestet, d. h. es wird festgestellt, welches Antigen bei welcher Verdünnung am besten sichtbar wird.

2. Parallel zur Antigen-Bereitung wird eine Serumverdünnungsreihe aus dem Patientenserum hergestellt.

3. Die Antigene werden an Hammelerythrozyten gebunden.
4. Die Verdünnungsreihe des Patientenserums wird mit der Erythrozytensuspension versetzt. Der Antikörpertiter kann aufgrund der sichtbaren Agglutination der Erythrozyten erfaßt werden. Abbildung 1 ist ein Blocktitrationsbeispiel bei einer Escherichia coli-Infektion. *Abb. 1:*

BLOCKTITRATION GEGEN E.COLI (BEISPIEL)

TEST-SERUM	1: 10	1: 20	1: 40	1: 80	1: 160	1: 320
AG-KONZ.	∅	∅	∅	∅	∅	→ ∅
AG 1: 2	+	+	∅	∅	∅	∅
AG 1: 4	+	+	+	+	+	∅
AG 1: 8	↓ +	∅	∅	∅	∅	∅ ↓

AUFSTEIGENDE VERDÜNNUNGSREIHE
 ...→ DES TEST-SERUMS
 --→ DES ANTIGENS

Die Abbildung 1 zeigt, daß das Testserum einen optimalen Antikörpertiter gegen E. coli von 1 : 160 hat bei der Antigen-Konzentration von 1 : 4.

1.4 Statistik

1.4.1 Mittelwert

Der Mittelwert ist die durchschnittliche Größe der bei einer Untersuchung gewonnenen Werte.

Er ist definiert als das arithmetische Mittel aller vorhandenen Werte. Sind x_1 , x_2 und x_3 die vorhandenen Werte, so ist der Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3}{3} = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 x_i$$

Allgemeine Definition des Mittelwertes:

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

1.4.2 Varianz und Standardabweichung

Varianz (s^2) und Standardabweichung (s) sind Maße für die Streuung einer Verteilung. Die Varianz ist der Mittelwert der quadrierten Abweichungswerte:

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N}$$

Die Standardabweichung ist die positive Wurzel aus dem mittleren Abweichungsquadrat, also der Varianz.

Sie ist definiert durch die Gleichung:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{N}}$$

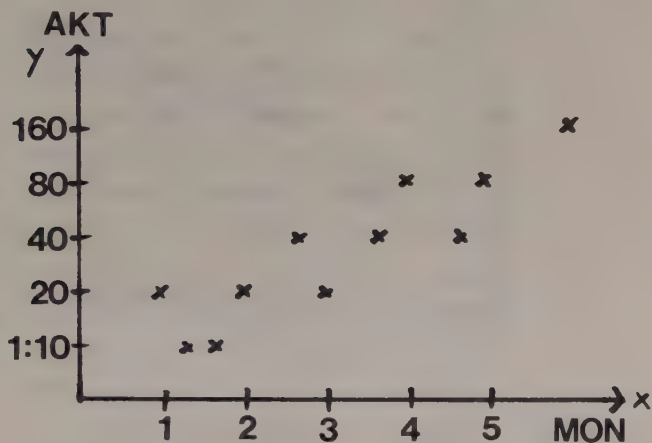
1.4.3 Korrelation und Regression

Von einer Korrelation spricht man, wenn in einer Untersuchung zwei Größen gemessen werden, die in irgendeiner Weise voneinander abhängig sind. Die beiden Größen werden in ein Korrelationsdiagramm eingezeichnet.

In meiner Arbeit geht es um den Zusammenhang zwischen Leukozyten und Keimzahl als Variable x und Antikörpertiter als Variable y .

Im Zeitablauf ändern sich Leukozyten- und Keimzahlen, also kann die Zeit als unabhängige Variable x angenommen werden, von der die Antikörpertiter als Variable y abhängen.

Korrelationsdiagramm (Abb. 2)



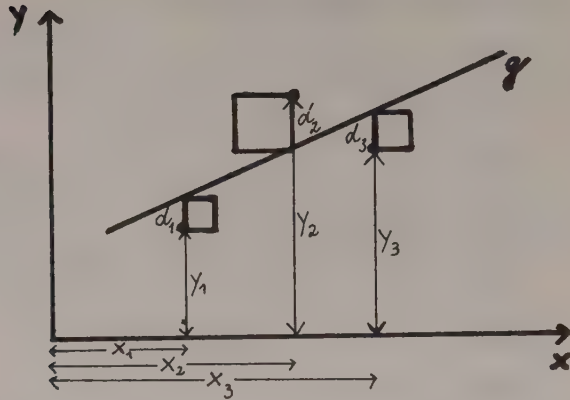
Diese Punkteverteilung kann annähernd durch eine Gleichung der Formel $y = bx + \bar{y} - b\bar{x}$, wobei

$$b = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2},$$

beschrieben werden. Sie läßt sich als Gerade ins Korrelationsdiagramm einzeichnen. Sie heißt Regressionsgerade und gibt den Trend der Verteilung an.

Um eine möglichst genaue Annäherung zu erreichen, wird die Gerade nach dem Gauss'schen Prinzip der kleinsten Quadrate berechnet.

Die Summe der Quadrate aller vertikalen Abstände der Punkte von der Geraden soll möglichst klein sein.
Beispiel Abb. 3:



Wenn die Summe von $d_1^2 + d_2^2 + d_3^2 + \dots + d_i^2$ möglichst klein ist, so stellt die Gerade die beste Annäherung g an die Verteilung dar.

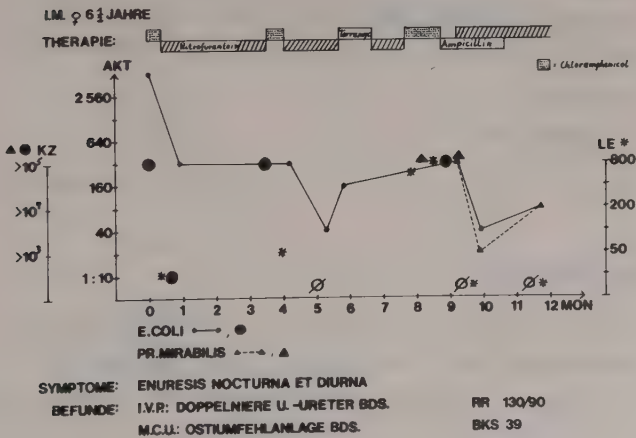
III. Krankengut

1. Anzahl der Patienten und Kriterien der Auswahl

Bei 100 6 - 14jährigen Kindern wurden Antikörpertiter-Bestimmungen durchgeführt. Die Kinder stammen hauptsächlich aus der von der Klinik speziell eingerichteten Pyelonephritis-Sprechstunde; eine kleine Anzahl Kinder kommt aus anderen Spezialsprechstunden (wenn bei den Kindern nephritische Symptome auftauchten) oder aus stationärer Behandlung.

Bei 50 Patienten, es sind Kinder mit chronischen Pyelonephritiden, wurden mehr als 3 Antikörpertiter bestimmt. Der Krankheitsverlauf dieser Patienten wurde graphisch dargestellt.

Abb. 4: Beispiel einer graphischen Darstellung des Krankheitsverlaufes



Auf der x-Achse ist die Zeit in Monaten und auf der y-Achse sind die Antikörpertiter aufgetragen.

Die diagnostischen Befunde der Leukozyten- und Keimzählung wurden der Zeitachse zugeordnet.

Wie schon in Kapitel II.1.2 erwähnt, sind dieses die immer vorhandenen und sichersten Befunde. Zusätzlich wurden die klinischen Symptome und die Ergebnisse der Röntgendiagnostik in bezug auf die Zeitachse eingetragen.

Auf der folgenden Tabelle sind die klinischen Symptome, nach prozentualer Häufigkeit geordnet, aufgeführt.

Klinische Symptome älterer Kinder

Fieber	50 %
uncharakteristische Bauchschmerzen	25 %
Dysurie	20 %
Enuresis	20 %
Schmerzen im Nierenlager	8 %
Hämaturie	7 %
Krämpfe	5 %
trüber Urin	5 %

Tab. 3

2. Gruppeneinteilung

Die oben erwähnten graphischen Darstellungen zeigen verschieden lange Titerverläufe, von 6 Monaten bis zu 2 Jahren. Patienten mit verschiedenen klinischen Be-

funden wurden in eine dem Verlauf entsprechenden Gruppierung eingeordnet, wobei Keimzahl und Leukozyten als wichtigste Parameter dienten.

VERLÄUFE BEI CHRONISCHER PN.		K Z	L E
Gruppe 1	Akuter Schub einer chronischen Pyelonephritis	neg → pos	neg → pos
Gruppe 2	Akuter Schub einer asympt. Bakteriurie	neg → pos	neg → neg
Gruppe 3	Übergang in eine Remission	pos → neg	pos → neg
Gruppe 4	Übergang in Remission bei asympt. Bakht	pos → neg	neg → neg
Gruppe 5	Unbeeinflussbare chron. PN.	pos → pos	pos → pos
Gruppe 6	Unbeeinflussbare asympt. B	pos → pos	neg → neg

KZ = Keimzahl im Urin

LE = Leukozyturie

Abb. 5

Zu jeder der auf Abbildung 5 aufgeführten Gruppe möchte ich auf den folgenden Seiten ein Beispiel bringen.

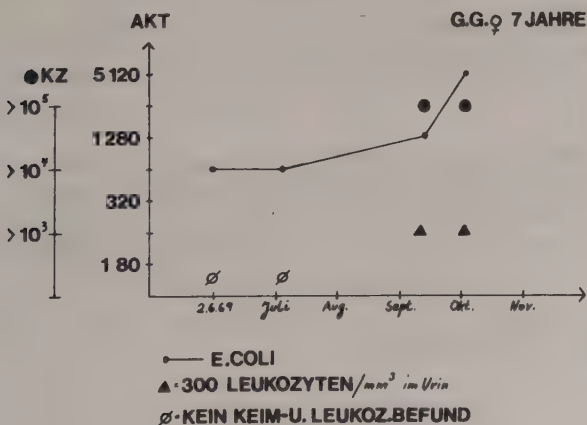


Abb. 5a Gruppe 1

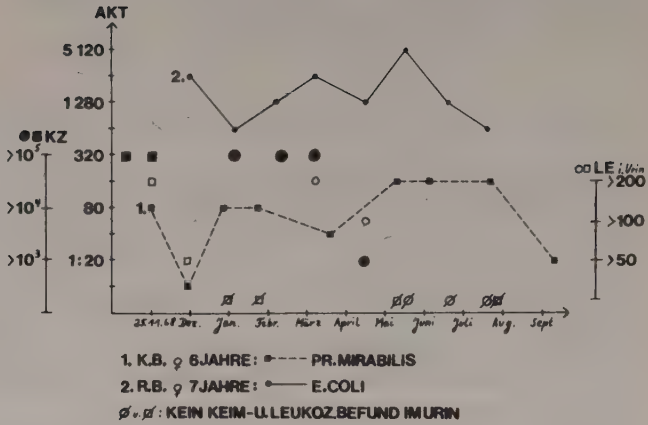


Abb. 5b Gruppe 3

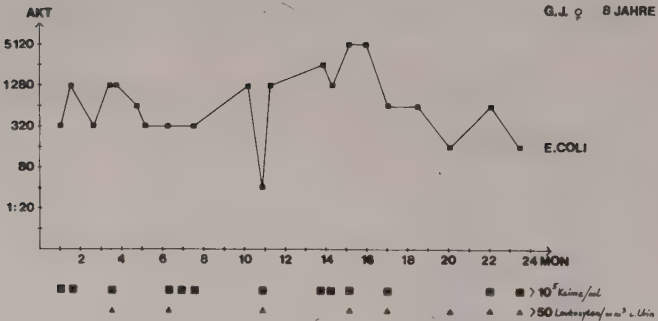


Abb. 5c Gruppe 5

IV. Ergebnisse

1. Zusammengefaßte Antikörpertiter-Verläufe

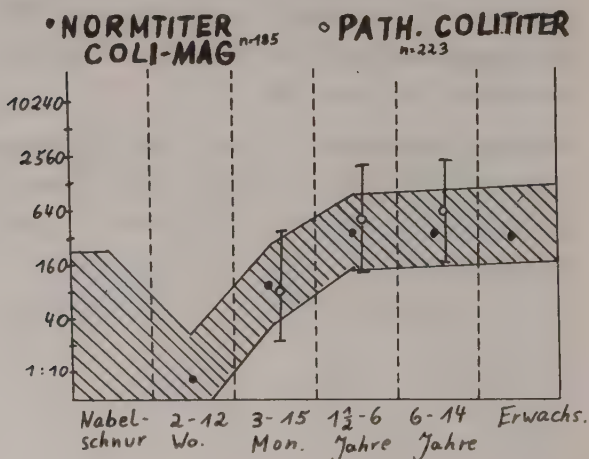
Um über das Verhalten der Titer bei chronischen Harnwegsinfektionen etwas aussagen zu können, wurden die Normaltiter als Vergleichswert herangezogen. Unter Normaltiter wird der Antikörpertiter von Personen verstanden, die eine leere Anamnese in bezug auf Harnwegsinfektionen haben. Es wurden die Antikörpertiter von 185 Kontrollpersonen bestimmt; davon sind 120 Antikörpertiter von Kindern der chirurgischen Abteilung der Hauner'schen Kinderklinik und 65 Antikörpertiter von Erwachsenen einer Blutspendezentrale. Da alle diese Personen keine Harnwegsinfektion haben oder hatten, kann kein homologes Antigen gewonnen werden; die Hämagglutination wurde deshalb mit dem heterologen polyvalenten Coli-Mischantigen (CMA) nach H. J. Andersen durchgeführt. Wie Abb. 6, die Normtiterkurve, zeigt, wurden Antikörpertiter in den verschiedensten Altersstufen bestimmt, entsprechend dieser Altersstufen der Mittelwert der Antikörpertiter errechnet und die zugehörige Standardabweichung. (Abb. 6)

24 Blutproben wurden der Nabelschnur Neugeborener entnommen und davon die Antikörpertiter bestimmt; 14 Bestimmungen wurden bei 2 - 12wöchigen Säuglingen, 12 bei 3 - 15 monatigen Säuglingen, 23 bei 1 1/2 - 6jährigen Kindern und 47 bei 6 - 14jährigen

Kindern gemacht. Den mittleren Erwachsenen-Antikörpertiter erhielt man mittels einer Pool-Bestimmung.

Während die 2 - 12wöchigen Säuglinge einen sehr niedrigen Titer aufweisen, - Durchschnittswert 1 : 10 - , liegen die Titer der Neugeborenen bei 1 : 10 bis 1 : 80, was wohl vom Übertritt mütterlicher Antikörper in der IgG-Fraktion abhängt. Der Titer der älteren Säuglinge liegt bei 1 : 80, der Titer aller folgenden Altersstufen im Schnitt bei 1 : 320. Die Streubreite schwankt in allen Gruppen - außer der Gruppe der Neugeborenen - nur gering, von $\pm 1,3$ - $\pm 1,68$, bleibt also innerhalb der Antikörpertiter - 2 - Stufen-Grenze (Erklärung Kap. IV.3), was für die Berechtigung, den errechneten Normtiter-Wert als Vergleichswert zu verwenden, spricht.

Auf die pathologischen Coli-Titer, die in die Normtiterkurve eingezeichnet sind, komme ich in einem späteren Kapitel zu sprechen. Abb. 6:



Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse unserer Untersuchung über das Verhalten der Antikörpertiter bei chronischen Pyelonephritiden dargestellt, und zwar in der unter III.2 angegebenen Gruppeneinteilung.

In meiner Arbeit ist nur das Antikörpertiter-Verhalten bei 6 - 14jährigen Kindern untersucht; parallel dazu liegen in Kapplers Arbeit (12) die Ergebnisse der Untersuchungen bei den jüngeren Kindern vor.

Gruppe 1 stellt einen akuten Schub einer chronischen Pyelonephritis dar; Keimzahl und Leukozytenzahl sind zunächst noch negativ und werden im akuten Schub positiv. In dieser Gruppe sind 14 Titerverläufe von 10 Patienten zusammengefaßt (1 Patient kann mehrere Titerverläufe aufgrund von Mischinfektionen haben).

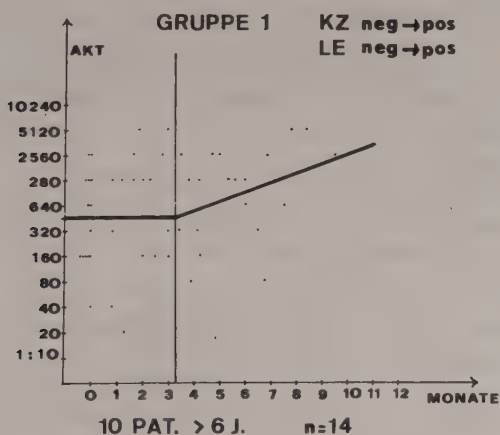


Abb. 7

Die horizontale Linie ist die Zeitphase von 0 - 3 1/4 Monaten; sie gibt die durchschnittliche Latenzzeit an, d. h. die Zeit, in der die Keimzahl negativ ist und keine Leukozyturie besteht. Der Antikörpertiter liegt in dieser Zeit zwischen 1 : 320 und 1 : 640, dann steigt er während des akuten Schubes innerhalb von 10 Monaten auf 1 : 5120 an, d. h. um 3 1/2 Stufen.

Am häufigsten vertreten ist die Gruppe 3. Sie zeigt die chronische Pyelonephritis mit Übergang in eine Remission; Keim- und Leukozytenzahl sind positiv und werden im Verlaufe der Remission negativ. Es sind 29 Patienten mit 32 Titerverläufen erfaßt. Die Regressionsgerade zeigt umgekehrtes Verhalten wie in Gruppe 1, entsprechend dem Keimzählungs- und Leukozytenbefund. Innerhalb von 12 Monaten fällt die Gerade von 1 : 640 auf 1 : 160 ab, d. h. um 2 Stufen.

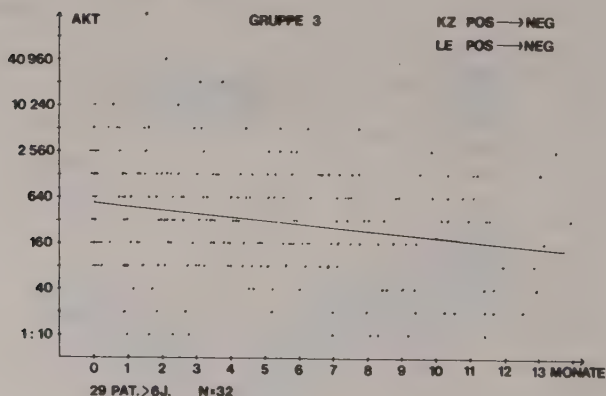


Abb. 8

In Gruppe 5 fallen alle schweren, unbeeinflussbaren chronischen Pyelonephritiden, bei denen Keimzahl und Leukozytenzahl immer höchst pathologisch sind.

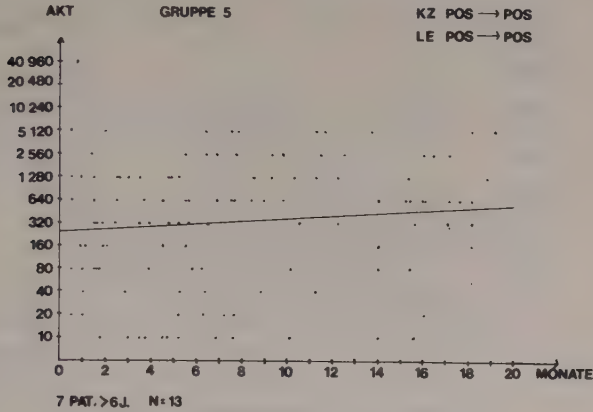


Abb. 9

7 Patienten mit 13 Titerverläufen wurden über 2 Jahre kontrolliert. In dieser Zeit steigt die Gerade um nur 1 Stufe an, von 1 : 320 auf 1 : 640. Die Regressionsgerade gibt hier nur die mittlere Antikörpertiter-Höhe wieder, die die Normtiter-Höhe nur wenig übersteigt, und gibt keinen Aufschluß über die Schwere der Erkrankung, die durch ständigen Erregerwechsel gekennzeichnet ist. Dies verdeutlicht die Einzeldarstellung der Gruppe 5 (Abb. 9 a, S. 21). In den Gruppen 2, 4 und 6 sind die asymptomatischen Bakteriurien bei chronischen Pyelonephritiden vertreten. Für diese Formen der chronischen Pyelonephritis gibt es nur, im Gegensatz

zu den Literaturangaben, sehr wenige Beispiele
(bei denen Antikörpertiter bestimmt wurden);
deshalb möchte ich Einzeldarstellungen bringen.

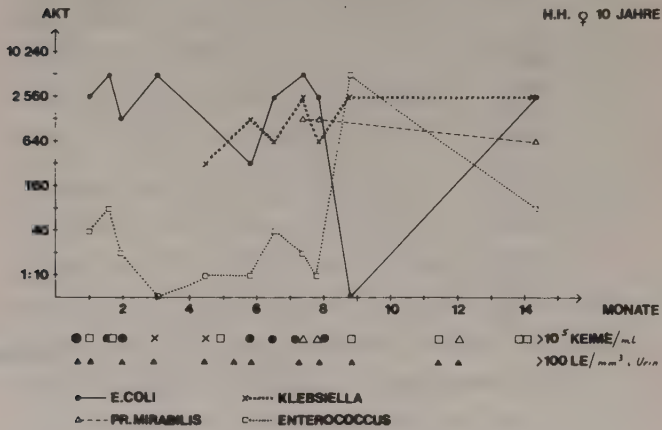


Abb. 9 a

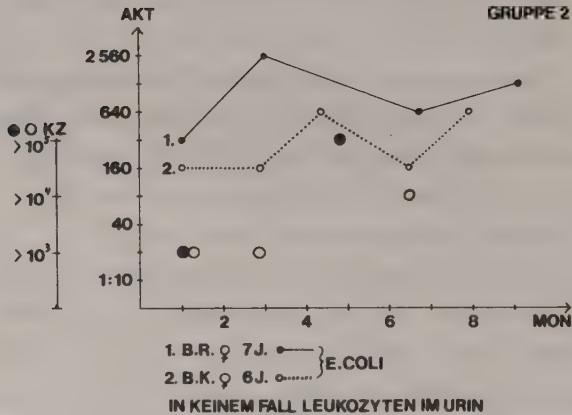


Abb. 10

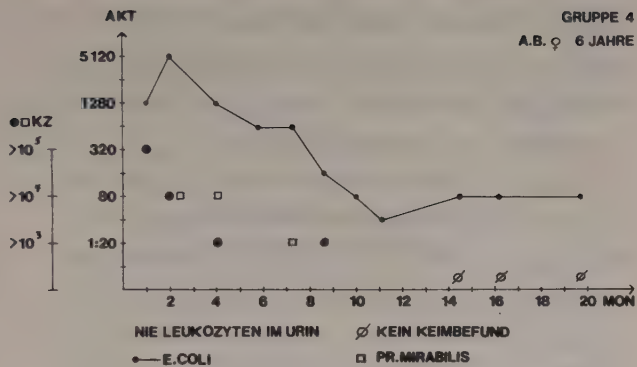


Abb. 11

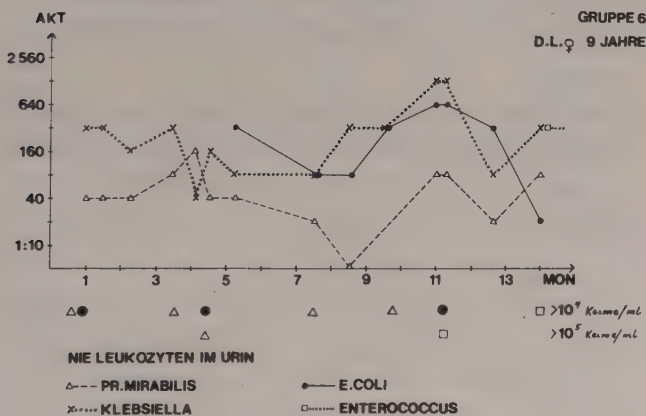


Abb. 12

Unter asymptomatischen Bakteriurien versteht man Krankheitsverläufe, bei denen nie Leukozyten im Harn oder sonstige klinische Zeichen einer Entzündung nachweisbar sind, die Bakterienausscheidung jedoch veränderlich ist.

In Gruppe 2 wird die Keimzahl während des akuten Schubes, entsprechend der Gruppe 1, positiv.

In Gruppe 4 normalisiert sich die Keimzahl beim Übergang in eine Remission, entsprechend der Gruppe 3.

In Gruppe 6 bleibt die Keimzahl wie in Gruppe 5 aufgrund der Unbeeinflussbarkeit der Erkrankung immer positiv.

Die Einzelbeispiele (Abb. 10, 11, 12) der 3 asymptomatischen Formen lassen den Grundtypus der zugehörigen symptomatischen Pyelonephritis-Form erkennen:

Bei Gruppe 2 ist die steigende Tendenz der Regressionsgeraden zu beobachten - Anstieg von 3 Antikörpertiter - Stufen innerhalb von 12 Monaten -; die Antikörper-Antwort liegt jedoch um 2 Titerstufen niedriger als in Gruppe 1.

Bei dem Einzelbeispiel der Gruppe 4 sieht man deutlich den Abfall des Titers wie es bei Gruppe 3 zu sehen war.

Die Gerade der Gruppe 6 läuft der x-Achse beinahe parallel, wie auch bei Gruppe 5; hier liegt sie jedoch um 2 Titerstufen niedriger.

2. Antikörpertiter-Verläufe, nach Keimen differenziert

Im folgenden Kapitel soll untersucht werden, welche Erreger für die in Kap. IV.1 erlangten Ergebnisse verantwortlich sind. Tabelle 4 gibt eine Übersicht.

HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER KEIME IN DEN
VORGEGEBENEN GRUPPEN

GRUPPE	1	2	3	4	5	6
E.COLI	11	3	21	1	6	1
PR.MIRABILIS	1	—	6	—	2	1
KLEBSIELLA	1	—	1	—	2	—
ENTEROCOCCUS	1	—	4	—	2	—
PYOCEANEUS	—	—	—	—	1	—

Tab. 4

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist und in zahlreicher Literatur beschrieben wurde (13), ist *Escherichia coli* der Hauptvertreter der Erreger bei chronischen Pyelonephritiden. *E. coli* ist dann auch der Keim, der hauptsächlich die Antikörpertiter-Höhe und die Tendenz der Regressionsgeraden bei der Gesamtdarstellung der Antikörper-Antwort bestimmt.

Auf den folgenden Abbildungen (Abb. 13 und 14) sind die Regressionsgeraden der Antikörpertiter der einzelnen Keime zu sehen. Abb. 13 zeigt die Keimdifferenzierung für Gruppe 3: Die Regressionsgerade der *E. coli*-Antikörpertiter liegt am höchsten; sie liegt zu Beginn des Übergangs in eine Remission 1,5 Titerstufen höher als der mittlere Normtiter und hat nach 10 Monaten den mittleren Normtiter erreicht. Die Regressionsgerade der *Proteus mirabilis*-Antikörpertiter liegt 3 Titerstufen niedriger und hat dieselbe Tendenz. Die Regressionsgerade der Enterokokken-Antikörpertiter hat fast den gleichen Ausgangswert wie die des *Pr. mirabilis*, fällt jedoch um eine Titerstufe steiler ab.

Abbildung 14 gibt die Keimdifferenzierung der Gruppe 5 wieder. Die Regressionsgerade der *E. coli*-Antikörpertiter verläuft beinahe horizontal und liegt an der oberen Normtitergrenze.

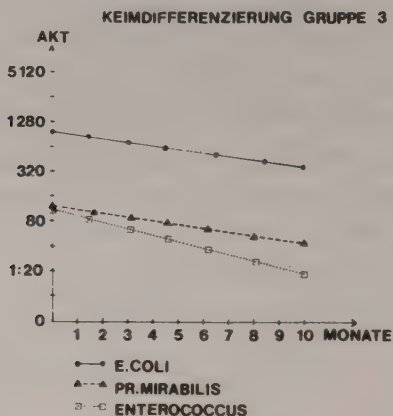


Abb. 13

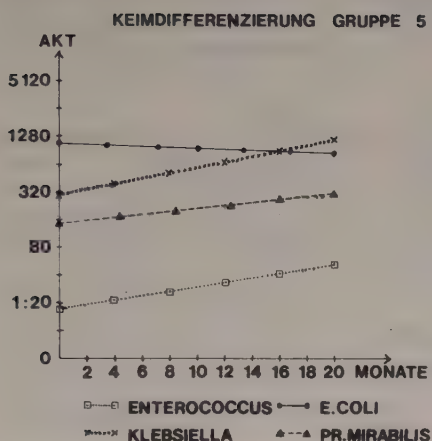


Abb. 14

3. Antikörpertiter-Verläufe bei Mischinfektionen

Im folgenden Kapitel werden nur die Patienten mit Mischinfektionen berücksichtigt, und zwar Kinder aller Altersstufen bis zu 14 Jahren.

Es soll gezeigt werden - in der Gegenüberstellung von chirurgischen Patienten, das sind Kinder mit angeborener oder erworbener Obstruktion im Harnwegbereich, und von medizinischen Patienten, das sind Kinder mit nichtobstruktiver Pyelonephritis, (Einteilungsprinzip nach Berning und Prévôt, Lit. (8)) - wie sich die Antikörpertiter bei Mischinfektionen, speziell beim Erregerwechsel, verhalten.

OBSTRUKTIVE PN		NICHTOBSTRUK- TIVE PN
	Anzahl der	
10	Fälle	13
195	Kontrollunter- suchungen	267
251	Monate	281
31	Erregerwechsel	55

Tab. 4 Erregerwechsel bei obstruktiven und nicht-
obstruktiven Pyelonephritiden (PN)

Wie Tabelle 4 zeigt, sind 10 Patienten mit obstruktiver (= sekundärer) und 13 Patienten mit nichtobstruktiver (= primärer) Pyelonephritis eruiert worden. Die Tabelle - in die beiden Gruppen eingeteilt - gibt weiterhin an, wie oft insgesamt Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden, über wieviel Monate insgesamt beobachtet wurde und wieviele Erregerwechsel in dieser Zeit stattfanden. Die nächste Tabelle, Tab. 5, zeigt das Verhältnis der einzelnen Parameter zueinander. Es ist bemerkenswert, daß bei den medizinischen Patienten ein Erregerwechsel häufiger ist; bei ihnen ereignet sich ein Erregerwechsel innerhalb von 5 Monaten einmal, bei den chirurgischen nur innerhalb von 8 Monaten einmal.

PYELONEPHRITIS :	OBSTRUKTIVE	NICHTOBSTRUKTIVE
Zahl der Kontrolluntersuchungen / Monat	0,8	1
Zahl der Kontrolluntersuchungen / Erregerwechsel	6	4,9
durchschnittliche Zeitdauer bis zum Erregerwechsel	8	5

Tab. 5 Häufigkeit des Erregerwechsels im Verhältnis zur Zeit und zur Anzahl der Kontrolluntersuchungen

Bei beiden Patientengruppen wurden ungefähr gleichviel Kontrolluntersuchungen pro Monat, ca 1 pro Monat, durchgeführt.

Im weiteren wurde untersucht, wie die Antikörper-Antwort nach vorausgegangenem Erregerwechsel lautet.

Eine Antikörper-Reaktion wurde nur dann als signifikant betrachtet, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

1. Der Titeranstieg mußte mindestens 2 Stufen betragen.
2. Waren Enterobakterien mit einem wahrscheinlich gemeinsamen Antigen da, z. B. *E. coli*, *Pr. mirabilis* und Klebsiellen, die folglich mitagglutinieren können, mußte der Antikörpertiter

des neuauftretenden Keimes die Titerkurve des vorangehenden übersteigen, während der Titer des ersten Keimes entweder auf derselben Höhe stehenbleiben mußte oder besser noch absinken sollte.

Abbildung 15 zeigt ein Beispiel des Erregerwechsels mit Antikörper-Antwort und gleichzeitig ein Beispiel der Mitagglutination. Hier ist der Enterococcus der erste Erreger, E. coli der neuauftretende; Pr. mirabilis agglutiniert mit E. coli mit.

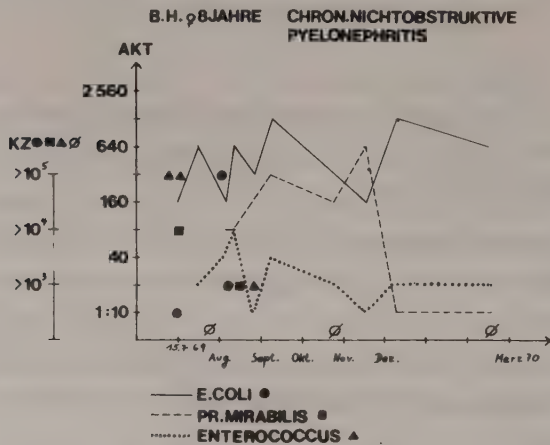


Abb. 15

Die nächste Tabelle (Tab. 6) zeigt nun, daß 47 Mal ein Erregerwechsel vorkam, bei dem Antikörper nachweisbar waren; davon 17 bei den obstruktiven Pyelonephritiden und 30 bei den nichtobstruktiven.

Auch hier ist wieder zu sehen, daß bei den medizinischen Patienten ein Erregerwechsel viel häufiger ist, auch ein Erregerwechsel mit signifikanter Antikörperantwort, nämlich 22 Mal, das ist doppelt so häufig wie bei den chirurgischen. Ohne Antikörper-Antwort blieben 1/3 der Erregerwechsel.

Signifikante Antikörper-Antworten ohne Erregerwechsel und ohne Bakteriurie wurden in der ersten Gruppe 18 und in der zweiten Gruppe 16 gefunden.

PYELONEPHRITIS	OBSTRUKTIVE	NICHTOBSTRUKTIVE
mit AK-Antwort	11	22
ohne AK-Antwort	6	8
	17	30
AK-Antwort ohne Erregerwechsel	18	16

Tab. 6 Erregerwechsel und Antikörper (AK)-Antwort

Um zu sehen, wie sich die Antikörper-Antworten der beiden Patientengruppen bei einer Doppelinfektion unterscheiden, wurde die Tabelle 7 aufgestellt. Insgesamt gesehen, ist eine Doppelinfektion bei der medizinischen Gruppe 5,5 mal so häufig wie bei der chirurgischen Gruppe. Beide Doppelinfektionen der

chirurgischen Gruppe zeigen den Anstieg nur einer Antikörpertiter-Kurve. Bei den nichtobstruktiven Pyelonephritiden kommen 4 Doppelinfektionen ganz ohne Anstieg einer Titerkurve, 4 mit Anstieg einer Kurve, und 2 mit Anstieg beider Titerkurven vor.

PYELONEPHRITIS:	OBSTRUKTIVE	NICHTOBSTRUKTIVE
AK-Anstieg in keiner Kurve	Ø	4
einer Kurve	2	5
beiden Kurven	Ø	2
	2	11

Tab.7 Doppelinfektion und Antikörper(AK)-Antwort

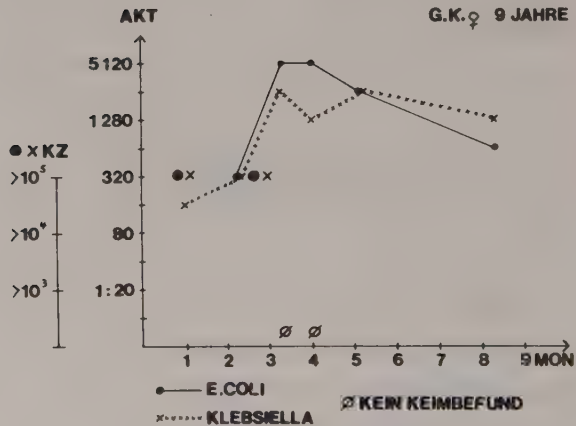


Abb. 16

Abbildung 16 und 17 zeigen die Titerverläufe der Patienten mit Doppelinfektionen mit zweifachem Antikörpertiter-Anstieg.

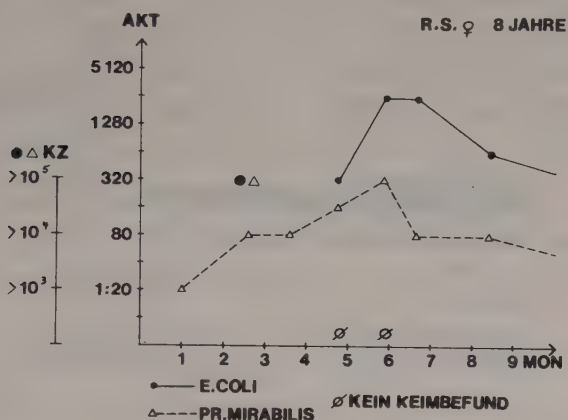


Abb. 17

Bei beiden Beispielen ist es schwierig zu unterscheiden, ob es sich um eine wirkliche Doppelinfektion oder um eine Mitagglutination handelt, denn auf jedem Bild kommen gerade die Keime vor, die mitagglutinieren können. Eventuell können auch anamnestische Titer den Befund verfälschen.

Aber aus folgenden Gründen dürften diese Beispiele Doppelinfektionen sein:

Die Titerkurven steigen nach der Infektion jeweils um mindestens 2 Titerstufen an.

Außerdem besteht in beiden Fällen eine signifikante Bakteriurie beider Erreger; im Fall G. K. sind zweimal über 10^5 E. coli und über 10^5 Klebsiellen gezählt worden, im Fall R.S. je $> 10^5$ E. coli und Pr. mirabilis.

4. Antikörper-Reaktion bei zellulärem Antikörper- -Mangel-Syndrom

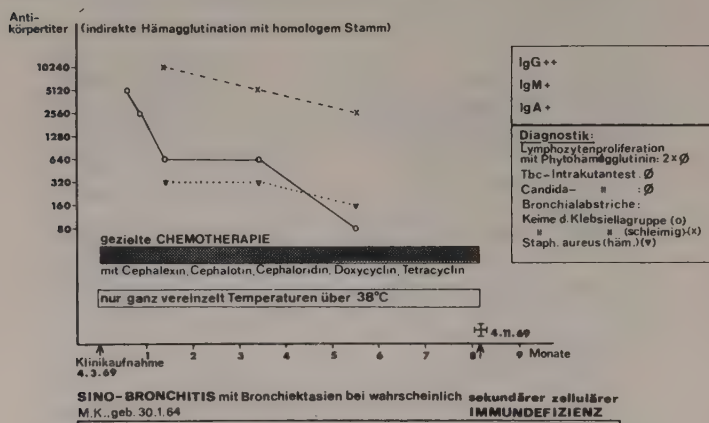


Abb. 18 (1)

Die obige Abbildung zeigt den Antikörpertiter-Verlauf bei einer chronischen Sino-Bronchitis. Die Immunoelktrophorese weist alle Immunoglobuline auf und IgG vermehrt; dementsprechend wird bei der indirekten Hämagglutination ein hoher Antikörpertiter gegen den betreffenden Erreger gemessen. Es ist ein signifikanter Titerabfall innerhalb von 5 Monaten bei gezielter Chemotherapie zu verzeichnen. Die Patientin stirbt jedoch 8 Monate nach Klinikaufnahme, obwohl das humorale Abwehrsystem intakt ist. Der klinische Verlauf ist auf das isolierte Versagen der zellulären Abwehr zurückzuführen; der Phytohämagglutinationstest fiel mehrfach pathologisch aus, d. h. die aus dem Patientenblut gewonnenen Lymphozyten waren völlig inaktiv (1).

V. Diskussion

Im Gegensatz zu den meist beschriebenen Ergebnissen für Normtiterbereiche wurden andere festgestellt. Bei 1 1/2 - 14jährigen gesunden Kindern und Erwachsenen wurden Serum-Antikörper gegen das CMA nach Andersen in der Höhe von 1 : 320 gefunden; Neugeborene und Säuglinge bis zu 15 Monaten zeigen niedrigere Werte (Kap. IV.1).

Andersens Untersuchungen für Normaltiter mit homologen Coli-Antigen erbrachten für alle Altersklassen die Werte 1 : 64 (346).

Tietgen und Rohwedder hatten Ergebnisse von 1 : 16 bei 1 - 4 monatigen Säuglingen und 1 : 64 bei älteren Kindern. (22).

Andersen hat in einer früheren Arbeit (5) ähnliche Werte wie wir gefunden, die altersabhängig waren; unverständlicherweise hat er sie später nicht beachtet.

Die Untersuchungen zeigen, wie schon mehrfach in der Literatur beschrieben (14) und auch bestritten (22), daß die absolute Antikörpertiter-Höhe keine Lokalisation der Infektion erlaubt und nichts über die Schwere der Erkrankung aussagt. Ein Beweis dafür ist Abbildung 6: Die mittleren pathologischen Coli-Titer liegen nur wenig über den Normtitern und in der Gruppe der 3 - 15monatigen Säuglinge sogar darunter.

Nur der Antikörpertiter-Verlauf über viele Monate kann zur Beurteilung einer chronischen Harnwegsinfektion herangezogen werden.

Abbildungen 7, 13 und 14 lassen erkennen, daß die verschiedenen Keime sich in bestimmten Titerintervallen bewegen: Die Regressionsgeraden der *E. coli*-Titer liegen zwischen den Höhen von 1 : 320 und 1 : 2560, die Regressionsgerade der Klebsiellen-Titer liegt zwischen 1 : 320 und 1 : 1280, die der Proteustiter zwischen 1 : 40 und 1 : 320, und die der Enterokokken-Titer zwischen 1 : 20 und 1 : 80; *Pseudomonas aeruginosa* dagegen läßt sich nicht einordnen.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Antikörper-Antwort und Erregerwechsel ist nicht festzustellen (Tab. 6). Zwar antwortet das immunologische System nach einem erneuten nachweisbaren Erregerwechsel häufiger mit einer Antikörper-Bildung als spontan ohne - bei ^{nicht-}obstruktiven Pyelonephritiden doppelt so häufig -, aber es kommen auch Antikörper-Reaktionen ohne Erregerwechsel und ohne Bakteriurie vor.

Wirkliche Doppelinfektionen sind möglich (Tab. 7). Auch hier zeigt sich, daß das Immunsystem bei den primären Pyelonephritiden reaktionsfähiger zu sein scheint als bei den sekundären Pyelonephritiden.

Sollte bei der chronischen Pyelonephritis - ähnlich dem Beispiel einer chronischen Sino-Bronchitis (Abb. 18) - eine isolierte zelluläre Abwehrschwäche vorliegen, dann würde der Antikörpertiter, auch der Antikörpertiter-Verlauf, zwar nichts über die Schwere der Erkrankung aussagen, aber einen Hinweis zur Beurteilung des Infektionsverlaufes geben. Diese Information ist im Hinblick auf die Ausheilung - bei der der Antikörpertiter nicht wieder ansteigt - von besonderem klinischen Interesse.

Das Gleiche gilt auch für die Interpretation eines neuen aufgetretenen Bakterienbefunde s.

Man muß bei einem Anstieg des Antikörpertiters (siehe Tab. 6) eher annehmen, daß es zu einem 'echten' Erregerwechsel gekommen ist, als nicht, da die erhebliche Zahl der spontanen, ätiologisch nicht begründbaren Titeranstiege (Tab. 6) zeigen, daß die indirekte Hämagglutination der Antikörper als ein empfindlicher Erregerindikator angesehen werden muß. Dies schließt aber nicht aus, daß der Einzeltiter von *E. coli*, ähnlich wie bei Erkrankungen durch die übrigen Keime, pathologische Relevanz hat.

Anders ist das Verhalten der Antikörpertiter von anderen Bakterienspecies zu beurteilen. In vielen Fällen, je nach Art verschieden, geben bestimmte Titerhöhen eine relativ gute Aussage über das Vorhandensein eines Infektionsprozesses. Für eine exakte Auswertung dieser Ergebnisse sind unsere Erfahrungen zahlenmäßig aber noch zu gering.

VI. Zusammenfassung

Bei fünfzig 6 - 14jährigen Kindern mit chronischer Pyelonephritis wurden mit Hilfe der indirekten Hämagglutination Antikörpertiter gegen das homologe Antigen des Erregers bestimmt und der Verlauf über Monate bis zu 2 Jahren verfolgt.

Aus den Tendenzen der Leukozyten- und Keimzahlbefunde, also der wichtigsten klinischen Parameter, wurde eine Unterteilung in verschiedene Gruppen vorgenommen. Die zu den Keim- und Leukozytenbefunden gehörenden Antikörpertiter-Verläufe wurden statistisch (mit Hilfe der Korrelation und der Regression) untersucht. Es ergab sich ein unterschiedliches Verhalten der Antikörpertiter-Verläufe in einzelnen Gruppen, in Übereinstimmung mit den positiven bzw. den negativen Urinbefunden.

10 Patienten über 6 Jahre (mit $u = 14$ Antikörpertiter-Verläufen) bilden die Gruppe 1, in der die chronischen Pyelonephritiden erfaßt wurden, die trotz gezielter Therapie zu Rezidiven neigen: Die Regressionsgerade steigt nach einer Latenzzeit von $3 \frac{1}{4}$ Monaten steil an aus der Höhe des Normalbereiches (Normtiterkurve von 185 Kontrollpersonen Abb. 6) auf die Titerhöhe von 1 : 5120, wobei Leukozyten- und Keimbefund ebenfalls höchst pathologisch werden.

Gruppe 3, zu welcher 29 Patienten (mit $u = 32$ Titer-Verläufen) zählen, zeigt eine abfallende Regressionsgerade; sie liegt im Streubereich der Normalwerte.

Sie fällt von der Titerhöhe 1 : 640 auf 1 : 160 ab; gleichzeitig normalisieren sich der Keim- und Leukozytenbefund.

Die Regressionsgerade der Gruppe 5, zu welcher 7 Kinder (mit $u = 13$ Titer-Verläufen) gehören, bei denen während der ganzen Zeit Leukozyten und Keimzahl positiv bleiben, liegt zwar im Normalbereich, das statistische Ergebnis ist jedoch nicht verwertbar, da es nicht das wirkliche Bild des ständigen Erregerwechsels mit seinen Antikörper-Antworten wiedergibt (Abb. 9 a).

Das Reagieren der Antikörpertiter bei asymptomatischen Bakteriurien entspricht dem Antikörpertiter-Verhalten bei Pyurien, jedoch liegen die Antikörpertiter durchschnittlich um zwei Stufen niedriger. Dieses Ergebnis erlaubt verschiedene Interpretation: 1. könnte es auf eine immunologische humorale Insuffizienz hinweisen; 2. könnte eine Teilimmunisation vorliegen, z.B. nach Polioimpfung.

Erregerwechsel sind bei den primären (nichtobstruktiven) Pyelonephritiden häufiger zu finden, ebenso Erregerwechsel mit Antikörper-Antwort; Doppelinfectionen mit doppelter Antikörper-Antwort kommen nur hier vor.

VII. Literatur

1. ADAM, D., MARGET, W.:
Med. Klinik 10, 344 - 351 (1971)
2. ANDERSEN, H. J., HANSON, L. A., LINCOLN, K.,
ØRSKOV, I., ØRSKOV, F., and WINBERG, J.:
Acta Paed. Scand. 54, 247 - 259 (1965)
3. ANDERSEN, H. J., LINCOLN, K., ØRSKOV, F.,
ØRSKOV, I., WINBERG, J.:
J. Pediatr., 67, 1073 (1965)
4. ANDERSEN, H. J.:
J. Pediatr. 68, 542 (1966)
5. ANDERSEN, H. J.:
Acta Paed. Scand. 56, 637 - 650 (1967)
6. ANDERSEN, H. J.:
Acta Paed. Scand., Suppl. 180, 1968
7. BADER, R.-E., Tübingen:
Persönliche Mitteilung
8. BERNING, H., PRÉVÔT, R.:
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 3, 320 (1952)
9. BRUMFITT, W., PERCIVAL, A.:
Serum antibody response as an indication of
renal involvement in patients with significant
bacteriuria,
in: Kass, E. H., Progress in Pyelone phritis,
Philadelphia 1965
10. FUCHS, T.:
Prognostische Kriterien der Pyelonephritis,
in: Losse, H., Kienitz, M., Pyelonephritis-
-Forschungsergebnisse 1966, Stuttgart 1967
11. HANSON, L. A., WINBERG, J.:
Nature (lond.) 212, 1495 (1966)

12. KAPPLER, I.:
Inaugural-Dissertation, München 1971,
im Druck
13. KIENITZ, M.:
Bakteriologische Grundlagen, in: Losse, H.,
Kienitz, M., Die Pyelonephritis, Stuttgart 1966
14. KIENITZ, H.:
Dtsch. Med. Wschr. 21, 1155 - 1160 (1970)
15. KUNIN, C.M.:
J. exp. Med. 118, 565 (1963)
16. KUNIN, C. M., BEARD, M.V.:
J. Bact. 85, 541 (1963)
17. MANTEL, K.:
Ges. f. Chemotherapie, Arbeitskreis "Pro-
bleme der Pyelonephritis", Protokoll der
Arbeitstagung in Oberursel/Taunus,
Oktober 1969
18. NEEDELL, M.H., NETER, E., STAUBITZ, W.J.,
BINGHAM, W. A.:
J. Immunol. 74, 674 (1955)
19. NETER, E., BERTRAM, L.F., ZAK, D. A.,
MURDOCK, M. R., ARBESMAN, C. E.:
J. exp. Med. 96, 1 (1952)
20. NETER, E., WESTPHAL, H., LÜDERITZ, O.,
GINO, R.M., GORZYNSKI, E. A.:
Pediatrics 16, 801 (1955)
21. NETER, E., STEINHART, J., CALCAGNO, P.L.,
RUBIN, M.I.:
Urinary tract infection in children
I. Studies on antibody response,
in: Kass, E., Progress in Pyelonephritis,
Philadelphia 1965
22. TIETGEN, G., ROHWEDDER, H.-J.:
Med. Welt 21, 1234 - 1239 (1969)

23. WICHMANN, U., MARGET, W.:
Arch. Kinderheilkunde Bd. 182, Heft 3, (1971)
24. WINBERG, J., ANDERSEN, H. J., HANSON, A.,
LINCOLN, K.:
Brit. med. J. 2, 542 (1963)
25. ZAPP, E.:
Klinik der Pyelonephritis, Kinderheilkunde,
in: Losse, H., Kienitz, M.,
Die Pyelonephritis, Stuttgart 1966

Herrn Prof.Dr.W.Marget danke ich für die
Überlassung der Arbeit, für den ständigen
Rat und die Hilfe bei der Abfassung der
Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 19.8.1946 wurde ich in Duisburg-Hamborn als Tochter des Schulrats Helmut Pein und seiner Ehefrau Edeltraut Pein, geb. Schoen, geboren und evangelisch getauft.

Von Ostern 1953 bis Ostern 1955 besuchte ich die Gemeinschaftsschule in Duisburg-Laar, zwei weitere Jahre die evangelische Volksschule in Rheinkamp-Utfort/Kreis Moers. 1957 wurde ich im neusprachlichen Mädchengymnasium in Moers aufgenommen; dort bestand ich nach neunjähriger Schulzeit am 8.2.1966 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Universität in München. Hier legte ich im April 1967 die naturwissenschaftliche und im Oktober 1968 die ärztliche Vorprüfung ab.

Am 21.12.71 bestand ich das medizinische Staatsexamen. Seit September 1972 arbeite ich als Medizinalassistentin in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Fürstenfeldbruck.

